

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
20 de Septiembre de 2001 (20.09.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 01/68594 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07C 315/02, C07D 401/12

(74) Mandatario: CARPINTERO LOPEZ, Francisco; Her-
rero & Asociados, S.L., Alcalá, 35, E-28014 Madrid (ES).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES01/00088

(81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Fecha de presentación internacional:
8 de Marzo de 2001 (08.03.2001)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 200000595 13 de Marzo de 2000 (13.03.2000) ES

(84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados salvo US*):
ESTEVE QUIMICA, S.A. [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 12, E-08024 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (*para US solamente*):
BERENGUER MAIMO, Ramón [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 12, E-08024 Barcelona (ES).
CAMPON PARDO, Julio [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 12, E-08024 Barcelona (ES).
COPPI, Laura [IT/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 12, E-08024 Barcelona (ES).

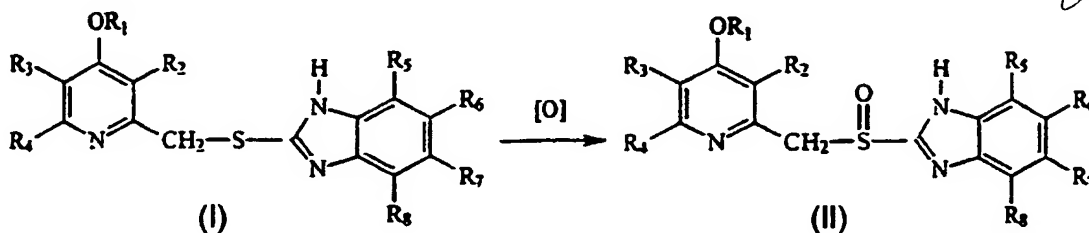
Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: METHOD FOR OXIDIZING A THIOETHER GROUP INTO A SULFOXIDE GROUP

(54) Título: PROCEDIMIENTO DE OXIDACION DE UN GRUPO TIOETER A SULFOXIDO



(57) Abstract: The invention concerns a method for oxidizing a thioether group into a sulfoxide group using aqueous sodium percarbonate in the presence of a molybdenum salt as catalyst. The method can be used to oxidize the thioether group of a compound (I), wherein R₁ represents C₁-C₆ alkyl, halogenated C₁-C₆ alkyl or -(CH₂)_n-OR₉, wherein n is a whole number from 1 to 6 and R₉ represents H or C₁-C₆ alkyl; R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ and R₈, independently represent H, C₁-C₆ alkyl, or C₁-C₆ alkoxy and R₇ represents H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy or fluorinated C₁-C₆ alkoxy in order to obtain derivative sulfinyl (II).

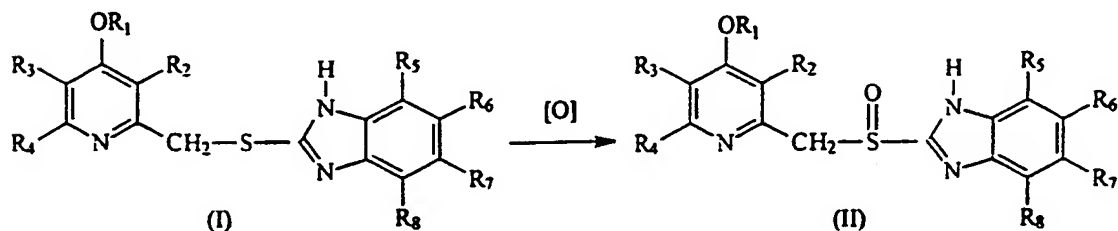
(57) Resumen: La presente invención se refiere a un procedimiento para la oxidación de un grupo tioéter a un grupo sulfóxido, con percarbonato sódico acuoso en presencia de una sal de molibdeno como catalizador. El procedimiento es aplicable para oxidar el grupo tioéter de un compuesto (I), donde R₁ es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado, o -(CH₂)_n-OR₉, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6 y R₉ es H o alquilo C₁-C₆; R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₈, independientemente entre sí, representan H, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆; y R₇ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆ fluorado, para obtener el derivado sulfinilo (II).

WO 01/68594 A1

PROCEDIMIENTO DE OXIDACIÓN DE UN GRUPO TIOÉTER A SULFÓXIDO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento para la oxidación de un grupo tioéter a un grupo sulfóxido. Más concretamente, se refiere a un procedimiento para la oxidación de un grupo tioéter de un compuesto de fórmula (I) a un grupo sulfóxido, para obtener el derivado sulfinilo de fórmula (II). En dichas fórmulas (I) y (II) R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_8 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; R_7 representa hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi fluorado de 1 a 6 átomos de carbono; y R_1 representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo $-(CH_2)_n-OR_9$, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6, ambos inclusive, y R_9 representa hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El desarrollo de los procedimientos de síntesis de compuestos de fórmula (II), en particular los dirigidos a obtener compuestos con actividad terapéutica importante

tales como el lansoprazol, 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, el omeprazol, 2-[[[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridinil)metil]sulfinil]-5-metoxi-1H-bencimidazol, el
5 rabeprazol, 2-[[[3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, y el pantoprazol, 5-difluorometoxi-2-[[[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, conocidos como
10 agentes inhibidores de la secreción gástrica, y que se administran a mamíferos para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, como la gastritis, úlcera gástrica y duodenal, ha sido el objeto de muchas patentes, sin que hasta el momento se hayan resuelto algunos problemas importantes relacionados con dichos procedimientos.

15 De este modo se conocen en el estado de la técnica varios procesos sintéticos de estos 2-(2-piridinilmetilsulfinil) bencimidazoles de fórmula (II) que implican básicamente la síntesis del tioéter precursor y la subsiguiente oxidación del mismo a un grupo sulfinilo. Se
20 han descrito diversos procedimientos de síntesis de lansoprazol y productos análogos, tales como el de la patente EP-174726 que describe un procedimiento de oxidación de sulfuro con uno de los ácidos m-cloroperbenzoico, peracético, trifluoroperacético o permálico, bromito sódico o hipoclorito sódico, o peróxido
25 de hidrógeno.

En la solicitud de patente WO98/09962 se describe un método de preparación del omeprazol por oxidación de su precursor tioéter con un ácido peroxiacético en un medio
30 bifásico de agua y un disolvente orgánico clorado. Asimismo, en la solicitud de patente WO99/25711, también se describe un proceso de preparación del omeprazol, en el cual la oxidación del precursor tioéter se realiza con hidroperóxido de cumeno o hidroperóxido de t-butilo en
35 presencia de un complejo de titanio.

EP-302720 describe un procedimiento en el que la oxidación del grupo tioéter de compuestos 2-(2-piridinilmetiltio) bencimidazoles se realiza con peróxido de hidrógeno y como catalizador se usa pentóxido de vanadio, metavanadato sódico, metavanadato amónico o acetilacetato de vanadio (IV).

W098/40378 describe un procedimiento en el que la oxidación del grupo tioéter de compuestos 2-(2-piridinilmetiltio) bencimidazoles se realiza con compuestos de tipo peroxi como perácidos, alquilhidroperóxidos, benzoilperóxidos, peróxido de hidrógeno, metaperiodatos y perboratos de tetraalquilamonio etc., y como catalizador se usan compuestos de vanadio.

La solicitud de patente W099/02521 describe un método de oxidación del tioéter a sulfóxido basado en el uso de una sal de peroxoborato en presencia de un ácido anhídrido o un catalizador metálico, o con una N-halosuccinimida, 1,3-dihalo-5,5-dimetilhidantoína o una sal del ácido dicloroisocianúrico en presencia de una base.

La patente ES-2105953 describe unas condiciones para la oxidación del tioéter a sulfóxido basadas en el uso de peróxido de hidrógeno en medio de bicarbonato sódico y catalizada por ácido fosfotúngstico $H_3(P(W_3O_{10})_4) \cdot xH_2O$.

La patente ES-2060541 describe un procedimiento de oxidación del sulfuro a sulfóxido con peroximonosulfato potásico, con o sin presencia de una cetona, o con peróxido de hidrógeno, en presencia de catalizadores de acetilacetato de Mo y de V.

Otra patente que describe la oxidación del sulfuro a sulfóxido con hidroperóxido de t-butilo catalizada por vanadio es la ES-2063705, en este caso para la síntesis de lansoprazol.

La patente US-5374730 describe una etapa de oxidación del sulfuro a sulfóxido con peróxido de hidrógeno y catalizada por acetilacetato de vanadio.

La patente ES-2036948 describe un procedimiento de síntesis de lansoprazol, en el que la última etapa consiste en la oxidación del tioéter precursor del lansoprazol a sulfóxido, con ácido m-cloroperbenzoico o monoperoxiftalato de magnesio en presencia de una sal de amonio cuaternario, o peróxido de hidrógeno, con catalizador de W o molibdeno.

Del estado de la técnica se desprende que el procedimiento más desarrollado y frecuentemente usado para la oxidación es el que usa catalizadores de vanadio. De estos procedimientos descritos, el más eficaz es el que utiliza peróxido de hidrógeno y catalizador de vanadio; y el que utiliza monoperoxiftalato de magnesio (MMPP) tal como se describe en la patente EP-533264. A pesar de todo, existen inconvenientes no superados con estos procedimientos como el hecho de que los compuestos de vanadio son relativamente tóxicos y que el MMPP es poco asequible industrialmente, además de que genera ácido ftálico como subproducto de reacción. Finalmente, a estos inconvenientes se suma el hecho de que en ambos casos se generan sulfona y N-óxido como impurezas debido a la sobreoxidación. La producción de estas impurezas eleva obviamente los costes del procedimiento de obtención de cualquiera de estos productos.

El procedimiento descrito para la oxidación del tioéter precursor del lansoprazol consistente en utilizar agua oxigenada y catalizadores de molibdeno tampoco da buenos resultados, pues tiene el inconveniente de que se forma también en este caso una cantidad importante de sulfona y algo de N-óxido como productos secundarios no deseados.

Por lo tanto existe la necesidad de desarrollar un procedimiento mejorado para la oxidación de estos tioéteres a sulfóxido, y, en particular, aplicable a la síntesis de omeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol, o precursores de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento para la oxidación de un grupo tioéter a un grupo sulfóxido, y en particular a la oxidación de un grupo tioéter de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente a un derivado sulfinilo de fórmula (II).

En el sentido utilizado en esta descripción, el término "grupo alquilo halogenado de 1 a 6 átomos de carbono" significa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que contiene uno o más átomos de halógeno, preferentemente flúor o cloro, en sustitución de uno o más átomos de hidrógeno. Análogamente, el término "grupo alcoxi fluorado de 1 a 6 átomos de carbono" significa un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono que contiene uno o más átomos de flúor en sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo, 2,2,2-trifluoroetoxi o difluorometoxi.

El procedimiento consiste en la oxidación del tioéter con percarbonato sódico en presencia de una sal de molibdeno como catalizador, que preferentemente es molibdato amónico. Este nuevo procedimiento ha demostrado ser más eficaz que los diversos procedimientos descritos en la técnica. Además, el percarbonato sódico destaca por ser un agente oxidante fácil de manipular, relativamente estable y de fácil almacenamiento.

El procedimiento de la presente invención presenta una serie de ventajas sobre los procedimientos anteriores como son las siguientes:

- los reactivos utilizados son comercialmente asequibles,

- los catalizadores de molibdeno son menos tóxicos que los de vanadio,

- el pH de la mezcla de reacción, al ser ligeramente básico es adecuado para la estabilidad de compuestos como

el lansoprazol en disolución,

- la formación de N-óxido como impureza no se detecta o se detecta a niveles despreciables,

- el porcentaje de sulfona formada es reducido,

- el producto oxidado puede aislarse por precipitación en el medio de reacción,

- se puede realizar una purificación primera de la muestra realizando una precipitación fraccionada a pH controlado.

Por otra parte, se ha probado llevar a cabo la oxidación con catalizadores de vanadio, pero los resultados obtenidos no han sido satisfactorios.

En una realización preferente del procedimiento de la invención, la oxidación se realiza con una relación molar de percarbonato de sodio en relación al tioéter de fórmula (I) comprendida entre 0,5 y 1,4, más preferentemente entre 0,6 y 1,2.

La cantidad de catalizador (sal de molibdeno) utilizada preferentemente está comprendida entre 0,3% y 7%, más preferentemente entre 0,5% y 5%, en peso, con respecto al tioéter de fórmula (I).

El disolvente utilizado para la reacción de oxidación es un alcohol de bajo peso molecular, preferentemente metanol.

La temperatura de reacción está comprendida entre -10°C y 25°C, preferentemente entre -5°C y 20°C.

Entre los compuestos de fórmula (II) se encuentran el lansoprazol, el omeprazol, el rabeprazol, el pantoprazol y el 2-[[[4-(3-hidroxipropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, los cuales pueden obtenerse a partir de los tioéteres precursores correspondientes por oxidación del grupo tioéter a sulfóxido según el procedimiento proporcionado por esta invención. En una realización particular, dichos compuestos de fórmula (II) se obtienen por oxidación del grupo tioéter

presente en los tioéteres precursores de fórmula (I) correspondientes, a sulfóxido, en metanol (disolvente), con percarbonato sódico, en una relación molar respecto al tioéter de partida comprendida entre 0,6 y 1,2, en presencia de molibdato amónico (catalizador), con una proporción de molibdato amónico respecto al tioéter de partida comprendida entre 0,5% y 5% en peso respecto a dicho tioéter, y a una temperatura de reacción comprendida entre -5°C y 20°C.

El 2-[[[4-(3-hidroxipropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol puede utilizarse como material para sintetizar rabeprazol mediante la transformación del grupo hidroxilo en un grupo metoxi.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención y no deben ser considerados como limitativos del alcance de la misma.

EJEMPLO 1

Obtención de lansoprazol

Se disuelven 10 g de 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol en 50 ml de metanol y se añaden 0,3 g de molibdato amónico. Se enfría la disolución a 10°C, se adiciona poco a poco 3,35 g de percarbonato sódico y se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 15 horas. Finalizada la reacción, se añaden 250 ml de agua y se ajusta el pH de la mezcla a 10 con ácido acético al 10%. Se mantiene en agitación durante 1 hora y se filtra el sólido obtenido, que se lava con agua y se seca en estufa de vacío a 40°C. Se obtienen 9,4 g de lansoprazol (rendimiento: 90%).

EJEMPLO 2

Obtención de omeprazol

Se disuelven 30 g de 2-[[[3,5-dimetil-4-metoxi-2-

piridinil)metil]sulfinil]-5-metoxi-1H-bencimidazol en 150 ml de metanol y se añaden 0,9 g de molibdato amónico. Se enfría la disolución a 10°C y se adicionan lentamente 11,7 g de percarbonato sódico. Se mantiene a aquella temperatura durante 15 horas, tras las cuales se añaden lentamente 450 ml de agua y se ajusta el pH a 8,6 con ácido acético al 10%. El sólido formado se filtra, y se lava con agua y acetona. Después de secar en estufa de vacío a 30/35°C se obtienen 25,4 g de omeprazol (rendimiento: 81%).

EJEMPLO 3

Obtención de rabeprazol

Se disuelven 2,3 g de 2-[[[3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol en 11,5 ml de metanol y se añaden 90 mg de molibdato amónico. Se enfría la disolución a 5°C, se adicionan 0,87 g de percarbonato sódico y se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 6 h. Finalizada la reacción, se añaden 22 ml de agua, se calienta a 20°C y se ajusta el pH de la mezcla a 7,5 con ácido acético. Se extrae la mezcla con 50 ml de diclorometano y se separa la fase orgánica, que se lava con 100 ml de agua. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 2,0 g de rabeprazol (rendimiento: 81%).

EJEMPLO 4

Obtención de pantoprazol

Se disuelven 310 mg de 5-difluorometoxi-2-[[[3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]tio]-1H-bencimidazol en 1,5 ml de metanol y se añaden 12 mg de molibdato amónico. Se enfría la disolución a 5°C, se adicionan 0,11 g de percarbonato sódico y se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 4 h. Finalizada la reacción, se añaden 3 ml de agua, se calienta a 20°C y se ajusta el pH de la

mezcla a 7,5 con ácido acético. Se extrae la mezcla con 5 ml de diclorometano y se separa la fase orgánica, que se lava con 10 ml de agua. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 274 mg de pantoprazol (rendimiento: 88%).

EJEMPLO 5

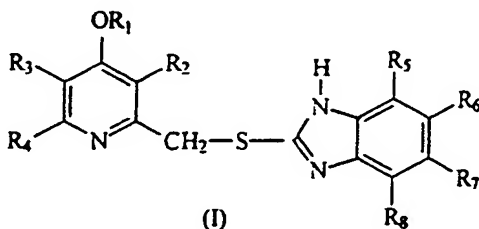
Obtención de 2-[[[3-metil-4-(3-hidroxiopoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol

Se disuelven 2,2 g de 2-[[[4-(3-hidroxiopoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol en 11,5 ml de metanol y se añaden 90 mg de molibdato amónico. Se enfría la disolución a 5°C, se adicionan 0,87 g de percarbonato sódico y se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 6 h. Finalizada la reacción, se añaden 22 ml de agua, se calienta a 20°C y se ajusta el pH de la mezcla a 7,5 con ácido acético. Se extrae la mezcla con 150 ml de diclorometano y se separa la fase orgánica. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 2,0 g de 2-[[[4-(3-hidroxiopoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (rendimiento: 86%).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de oxidación de un grupo tioéter a sulfóxido caracterizado porque la oxidación del grupo tioéter se realiza con percarbonato sódico y un catalizador que consiste en una sal de molibdeno.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto que se oxida es un 2-(2-piridinilmetil-tio)bencimidazol de fórmula (I)



en donde

R₁ representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo $-(CH_2)_n-OR_9$, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6, ambos inclusive, y R₉ representa hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₈, independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; y

R₇ representa hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi fluorado de 1 a 6 átomos de carbono.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la sal de molibdeno es molibdato amónico.

5 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la proporción de la sal de molibdeno está comprendida entre 0,3% y 7% en peso respecto al tioéter.

10 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la proporción de la sal de molibdeno está comprendida entre 0,5% y 5% en peso respecto al tioéter.

15 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la relación molar de percarbonato sódico frente a tioéter está comprendida entre 0,5 y 1,4.

20 7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque la relación molar de percarbonato sódico frente a tioéter está comprendida entre 0,6 y 1,2.

25 8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la temperatura de reacción está comprendida entre -10°C y 25°C.

30 9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la temperatura de reacción está comprendida entre -5°C y 20°C.

 10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente es un alcohol de bajo peso molecular.

35 11. Procedimiento según la reivindicación 10,

caracterizado porque el alcohol de bajo peso molecular es metanol.

12. Procedimiento de preparación del lansoprazol
caracterizado porque la última etapa de la síntesis se
realiza por oxidación del tioéter precursor según el
procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

13. Procedimiento de preparación del lansoprazol según
la reivindicación 12, caracterizado porque la oxidación del
grupo tioéter del 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-
piridinil] metil]tio]-1H-bencimidazol a sulfóxido se
realiza en metanol como disolvente, utilizando percarbonato
sódico en una relación molar respecto al tioéter de partida
comprendida entre 0,6 y 1,2, y molibdato amónico como
catalizador, con una proporción de molibdato amónico
comprendida entre 0,5% y 5% en peso respecto al tioéter, y
una temperatura de reacción entre -5°C y 20°C.

14. Procedimiento de preparación del omeprazol
caracterizado porque la última etapa de la síntesis se
realiza por oxidación del tioéter precursor según el
procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

15. Procedimiento de preparación del omeprazol según
la reivindicación 14, caracterizado porque la oxidación del
grupo tioéter del 2-[(3,5-dimetil- 4-metoxi -2-
piridinil)metil]sulfinil]-5-metoxi-1H-bencimidazol a
sulfóxido se realiza en metanol como disolvente, utilizando
percarbonato sódico en una relación molar respecto al
tioéter de partida comprendida entre 0,6 y 1,2, y molibdato
amónico como catalizador, con una proporción de molibdato
amónico comprendida entre 0,5% y 5% en peso respecto al
tioéter, y una temperatura de reacción comprendida entre -
5°C y 20°C.

16. Procedimiento de preparación del rabeprazol caracterizado porque la última etapa de la síntesis se realiza por oxidación del tioéter precursor según el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

17. Procedimiento de preparación del rabeprazol según la reivindicación 16, caracterizado porque la oxidación del grupo tioéter del 2-[[[3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol a sulfóxido se realiza en metanol como disolvente, utilizando percarbonato sódico en una relación molar respecto al tioéter de partida comprendida entre 0,6 y 1,2, y molibdato amónico como catalizador, con una proporción de molibdato amónico comprendida entre 0,5% y 5% en peso respecto al tioéter, y una temperatura de reacción comprendida entre -5°C y 20°C.

18. Procedimiento de preparación del pantoprazol caracterizado porque la última etapa de la síntesis se realiza por oxidación del tioéter precursor según el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

19. Procedimiento de preparación del pantoprazol según la reivindicación 18, caracterizado porque la oxidación del grupo tioéter del 5-difluorometoxi-2-[[[3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]tio]-1H-bencimidazol a sulfóxido se realiza en metanol como disolvente, utilizando percarbonato sódico en una relación molar respecto al tioéter de partida comprendida entre 0,6 y 1,2, y molibdato amónico como catalizador, con una proporción de molibdato amónico comprendida entre 0,5% y 5% en peso respecto al tioéter, y una temperatura de reacción comprendida entre -5°C y 20°C.

20. Procedimiento de preparación del 2-[[[3-metil-4-(3-hidroxipropoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol caracterizado porque la última etapa de la síntesis se realiza por oxidación del tioéter precursor

según el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

21. Procedimiento de preparación del 2-[[[3-metil-4-(3-hidroxipropoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol según la reivindicación 20, caracterizado porque la oxidación del grupo tioéter del 2-[[[3-metil-4-(3-hidroxipropoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol a sulfóxido se realiza en metanol como disolvente, utilizando percarbonato sódico en una relación molar respecto al tioéter de partida comprendida entre 0,6 y 1,2, y molibdato amónico como catalizador, con una proporción de molibdato amónico comprendida entre 0,5% y 5% en peso respecto al tioéter, y una temperatura de reacción comprendida entre -5°C y 20°C.